

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente Mártir

RELACIÓN DE LOS NÍVELES DE VITAMINA D Y SU POSIBLE ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN LA ENFERMEDAD DEL ELA

TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE “GRADO EN ENFERMERÍA”

Presentado por:

Nuria García Narro

Director:

Jose Enrique De La Rubia Ortí

Valencia, a de de 2019

CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN

D. Jose Enrique de la Rubia Ortí

Certifica:

Que el Trabajo Fin de Grado titulado “**RELACIÓN DE LOS NÍVELES DE VITAMINA D Y SU POSIBLE ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN LA ENFERMEDAD DEL ELA**”

Ha sido realizado bajo mi dirección por la alumna Dña. **Nuria Garcia Narro**.

Para que conste a todos los efectos.

Valencia, ____ de _____ de 2019

AGRADECIMIENTOS

A mi familia y amigos, por acompañarme todos estos años y apoyarme en todo momento.

A los grandes profesionales con los que he tenido la suerte de cruzarme, gracias por enseñarme a amar esta profesión.

A todas aquellas personas que cada día luchan por hacer frente a esta enfermedad, todo un ejemplo de valentía y superación.

A todas esas personas que se dedican a la investigación y que gracias a ellas se avanza en la mejora de la salud de los ciudadanos.

RESUMEN

Introducción: La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa basada en la muerte de las motoneuronas, lo que conlleva un deterioro avanzado a nivel muscular. Basándonos en que una de las causas de la aparición de la enfermedad es el déficit de vitamina D, se pretende investigar cuáles son sus consecuencias en el proceso de la enfermedad, y como su ingesta mejora significativamente su evolución.

Objetivos: Estudiar la relación de los niveles de vitamina D en el desarrollo de la enfermedad del ELA.

Material y métodos: Revisión bibliográfica narrativa clásica realizada a partir de la base de datos Pubmed. Se han seleccionado, teniendo en cuenta los objetivos y criterios de selección, los artículos más relevantes, donde se incluyen estudios de la base de datos Pubmed con impacto JCR, publicados en los últimos diez años.

Resultados/Discusión: Se analizan 22 artículos, donde se estudia la relación de los niveles de vitamina D sobre la etiopatogenia y patología de la enfermedad del ELA.

Conclusiones: La vitamina D parece mostrarse eficaz para complementar el tratamiento farmacológico de la ELA, mostrando a nivel etiopatogénico propiedades autoinmunes, antiinflamatorias, neuroprotectoras de la actividad mitocondrial y antioxidantes. Y mejorando a nivel patológico la capacidad funcional de los pacientes, su supervivencia y la actividad neuromuscular.

Palabras clave: vitamina D, ELA, etiopatogenia, patología, tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease based on the death of motoneurons, which leads to an advanced deterioration at the muscular level. Based on the fact that one of the causes of the onset of the illness is the low intake of vitamin D, we intend to investigate what are its consequences in the disease process and how its intake significantly improves its evolution.

Objectives: Study the relationship of vitamin D levels in the development of ALS disease.

Material and methods: Classic narrative bibliographic review made from the Pubmed database. We have selected, considering the objectives and selection criteria, the most relevant articles, which include studies of the Pubmed database with JCR impact, published in the last ten years.

Results/ Discussion: Twenty-two articles are analyzed, where the relationship of vitamin D levels on the etiopathogenesis and pathology of ALS disease is studied.

Conclusions: Vitamin D seems to be effective to complete the pharmacological treatment of ALS, showing at the etiopathogenic level autoimmune, antiinflammatory, neuroprotective properties of mitochondrial activity and antioxidants. And improving the functional capacity of patients, their survival and neuromuscular activity at a pathological level.

Key words: vitamin D, ALS, etiopathogenesis, pathology, treatment.

Índice general

1. Introducción	Pág.9
1.1. Justificación del estudio	Pág.9
1.2. Marco teórico	Pág.10
1.2.1. Aspectos generales	Pág.10
1.2.2. Tratamiento	Pág.11
1.2.3. Mecanismos patogénicos de la enfermedad	Pág.13
1.2.4. Vitamina D y sus propiedades en enfermedades neurodegenerativas	Pág.14
1.2.5. Vitamina D y ELA.....	Pág.15
2. Objetivos.....	Pág.17
2.1 Objetivo principal	Pág.17
2.2 Objetivos secundarios	Pág.17
3. Material y métodos	Pág.18
3.1 Tipo de estudio	Pág.18
3.2 Pregunta PICO	Pág.18
3.3 Criterios de inclusión/exclusión.....	Pág.18
3.4 Fuentes bibliográficas	Pág.19
3.5 Estrategias de búsqueda.....	Pág.19
4. Resultados/Discusión	Pág.20
4.1 Relación de los niveles de vitamina D con la etiopatogenia del ELA	Pág.20
4.2 Impacto del déficit y la suplementación de vitamina D en la patología de la enfermedad	Pág.23
5. Conclusiones.....	Pág.30
6. Bibliografía.....	Pág.31

SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ALAD: Delto-aminolevolinic acid dehydratase

ALSFRS-R: Escala Revisada de Valoración Funcional de la Esclerosis Lateral Amiotrófica

Ca: Calcio

DBP: Proteína transportadora de vitamina D

EH301: Elysium Health 301

ELA: Esclerosis Lateral Amiotrófica

FDA: Food and Drug Administration

IGF-1: Insulin – like Growth Factor Type 1

IMC: Índice Masa Corporal

JCR: Journal Citation Reports

MMSE: Mini Mental State Examination

NMJ: Neuromuscular junction

PBMC: Células mononucleares de sangre periféricas

PICO: Población, Intervención, Comparación, Resultados

ROS: Reactive Oxygen Species

SNC: Sistema Nervioso Central

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido

SOD: Superóxido Dimutasa

TBARS: Sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico

UI: Unidades internacionales

VGEF: Vascular Endothelial Growth Factor

8-OHDG: 8-hydroxyguanine

ÍNDICE DE TABLAS, GRÁFICAS Y FIGURAS

Gráfica 1. Mecanismos patogénicos de la enfermedadPág.14

Figura 1. Diagrama de flujos de la estrategia de búsqueda empleadaPág.19

Tabla 1. Resumen de las aportaciones de los artículos seleccionados en el apartado de resultadosPág.26

1.Introducción

1.1 Justificación del estudio.

El papel de la enfermera es fundamental tanto en el inicio como en el transcurso y final de esta enfermedad, se debe potenciar la investigación por parte del personal sanitario con el fin de encontrar un tratamiento curativo o bien mejoras que ayuden a los pacientes a tener una mayor calidad de vida y, por tanto, establecer unos cuidados de calidad reduciendo así la morbimortalidad de las enfermedades neurodegenerativas. En la actualidad, se están introduciendo nuevas terapias no sólo farmacológicas, sino que también van adquiriendo mayor auge los tratamientos a base de antioxidantes o vitaminas, como es el caso vitamina de la D, objeto principal de nuestro estudio. Además, es necesario visibilizar la enfermedad, para tomar consciencia de la realidad que tiene afrontar una enfermedad progresiva y mortal, y por tanto, fomentar las ayudas sociales. Asimismo, es función de la enfermera asesorar y cuidar tanto al paciente como a la familia, por ello, es importante adquirir conocimientos acerca de lo que rodea esta enfermedad a nivel global, ofrecer información sobre las voluntades anticipadas, aplicar métodos paliativos para hacer que la última etapa de vida sea lo más confortable posible, y ante síntomas refractorios paliar el sufrimiento.

Por todo lo descrito anteriormente, he decidido escoger este tema con el fin de ofrecer información real basada en una búsqueda bibliográfica minuciosa, para que toda persona que quiera interesarse por cuestiones como la Esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y su tratamiento puedan adquirir mayor abanico de opciones para su lucha contra esta enfermedad o bien por interés, desde un punto de vista crítico y seguro.

1.2 Marco teórico.

A continuación, en este apartado desglosamos el tema a tratar atendiendo los conceptos básicos y sus diferentes aspectos teóricos que ayudarán a entender mejor la tesis y, por tanto, servirá posteriormente para enlazar con el objetivo del estudio.

1.2.1 Aspectos generales.

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta a las neuronas motoras en la corteza cerebral, tronco del encéfalo y médula espinal. En consecuencia, da lugar a problemas en el control y movimiento de los músculos avanzando hasta la parálisis. También, otros de los síntomas que se dan al principio del ELA son calambres, debilidad generalizada, dificultad en el habla y en la escritura, dificultad en la deglución y respiración. A medida que progresa la enfermedad, aquellos que la padecen se vuelven más dependientes del cuidador principal requiriendo atención las 24 horas del día. El pronóstico de vida es de 2 a 5 años, siendo habitualmente la causa de la muerte la insuficiencia respiratoria ¹.

A finales del siglo XIX, en 1865, fue Jean-Martin Charcot (1825-1893) quien describió por primera vez el cuadro clínico-patológico de la ELA, y que se conoce hoy en día como “enfermedad de Charcot”. Fue durante su estancia en el Hospicio de la Salpêtrière de París cuando presenta el informe de una mujer joven que desarrolla debilidad progresiva asociada a contracturas de extremidades y atrofas musculares, en la autopsia detecto una degeneración del cordón posterolateral de la médula. Años más tarde, en 1869, junto con Joffroy describe dos casos que denominó “ELA” y donde especifica sus características clínicas: amiotrofia, contracturas y síndrome bulbar, de curso progresivo y mortal ².

La incidencia de la ELA se sitúa entre 0,4 y 2,4 casos por cada 100.000 habitantes/año, siendo más frecuente en varones, en una cifra estimada de 1,2-1,6:1. La edad media de comienzo se sitúa alrededor de los 56 años, y es poco frecuente que aparezca antes de los 40 o después de los 70. Se estima una supervivencia de más de cinco años solo en el 20 % de los pacientes y de más de diez en el 10%. La edad de inicio suele ser el

factor de mayor importancia en lo referido a la duración de la enfermedad, ya que los pacientes más jóvenes tienen una supervivencia significativamente mayor ³.

La prevalencia en España es de 3,5 casos por cada 100.000 habitantes. Es más, los casos familiares suponen el 4,8 %, el resto se consideran esporádicos, los estudios han demostrado que en este caso el comienzo es más temprano y se ha identificado que el 18% de las familias presenta una mutación del gen que codifica la enzima superóxido-dismutasa tipo 1 (SOD-1). En España, el 1,2 % de las ELAs no familiares exhiben esta anomalía en el cromosoma 21 ⁴.

La ELA sobre todo presenta mayor prevalencia en áreas del Pacífico Este como la isla de Guam, la península Kii de Japón, el oeste de Nueva Guinea, Groote Eylandt en Australia y la región de Viluisk en el este de Siberia ³.

1.2.2 Tratamiento.

El tratamiento de los pacientes con ELA debe ser integral, multidisciplinar e iniciarse en el momento que se diagnostica la enfermedad, facilitando los cuidados sintomáticos durante la evolución ⁵. Debido a su carácter progresivo y terminal se busca alcanzar la mejor calidad de vida para la persona afectada, proporcionando soporte vital en todo momento.

Hoy en día todavía no se ha identificado un tratamiento que cure la ELA ⁶, sin embargo, existen fármacos que retrasan la progresión de la enfermedad, como es el caso del Riluzole y Edaravone ⁷, ambas terapias actualmente disponibles en el mercado y aprobadas por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos precisamente para el tratamiento de la ELA ⁸.

Por una parte, en 1995, el Riluzole fue el primer medicamento aprobado por la FDA para la ELA ⁹. Único tratamiento anti-excitotoxicidad que puede aumentar el tiempo de supervivencia y prolongar el tiempo antes de que se necesite asistencia respiratoria mecánica, ya que reduce el daño de las neuronas motoras ¹.

El Riluzol es un derivado del benzotiazol que actúa a diferentes niveles en la metabolización del glutamato. Se ha demostrado un incremento de la supervivencia de

6 meses (100 mg/día), con una mortalidad un 38,6 % inferior a los 12 meses respecto al no tratado ^{10,11,12}.

En resumen, se ha demostrado que la dosis efectiva es de 100 mg/día, dividido en dos tomas. Los efectos secundarios más frecuentes son la astenia y las náuseas ³, en su mayor parte reversibles después de suspender el medicamento ¹².

También, puede aparecer un incremento de los niveles de transaminasas por lo que se recomienda realizar una prueba de función hepática antes del inicio, mensualmente durante los tres primeros meses y posteriormente un control trimestral¹⁰. La American Academy of Neurology considera su uso en pacientes que presenten síntomas de menos de 5 años de evolución, una capacidad vital mayor del 60% y que no sean portadores de traqueostomía ³.

Por otra parte, en mayo del 2017 la FDA aprueba el uso de Edaravone (Radicava) para el manejo de la ELA. Es un potente antioxidante que evita que el estrés oxidativo induzca la muerte de las neuronas motoras, también es un eliminador de radicales libres que inhibe la nitración de los residuos de tirosina en líquido cefalorraquídeo ⁹. Es el primer fármaco que demuestra una inhibición efectiva del deterioro de la función motora que experimentan los pacientes con ELA con tipos probables y definitivos en etapa temprana ¹³. Edaravone (60 mg) se administra mediante infusión intravenosa muy lenta (60 minutos) en ciclos de 28 días. Se ha demostrado que retrasa la pérdida de la función física en un 33% en comparación con el placebo ⁹. La formulación oral de Edaravone está actualmente en desarrollo ¹⁴.

A partir de 2018, se espera que se apruebe en Canadá, Suiza y la Unión Europea, por ahora también está regulado en Japón y Corea del Sur ¹.

Recientemente, se ha realizado un estudio con relación a la eficacia y la tolerabilidad del fármaco EH301 candidato de Elysium Health en personas con ELA, en este caso participaron treinta y dos pacientes los cuales fueron asignados aleatoriamente para recibir EH301 o placebo durante 4 meses. En comparación con el placebo, los participantes tratados con EH301 demostraron mejoras significativas como en la

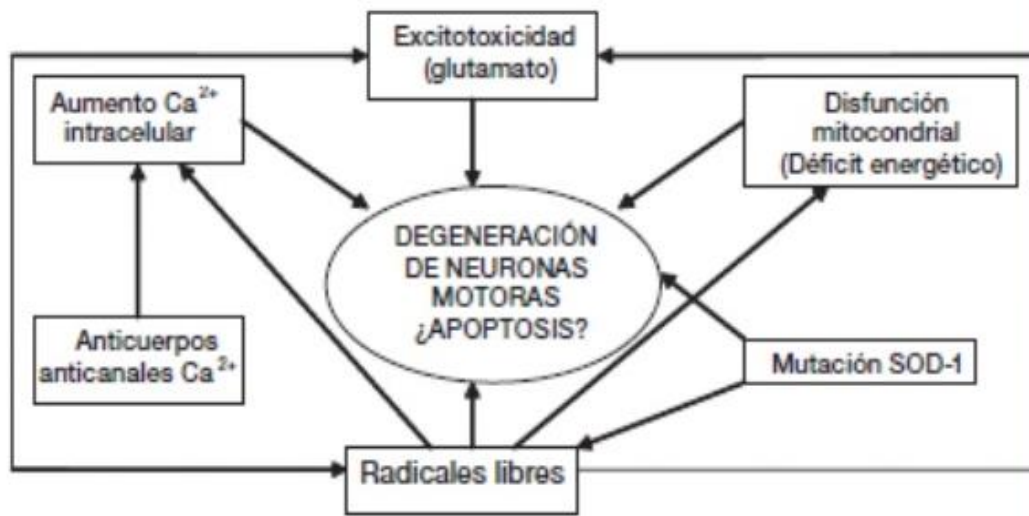
función pulmonar, la puntuación ALSFRS-R, la fuerza muscular y la relación peso/músculo esquelético. Por tanto, queda demostrado que el EH301 ralentiza significativamente la progresión de la ELA ¹⁵.

Es evidente que el tratamiento farmacológico puede paliar los síntomas o prolongar la supervivencia del paciente con ELA, pero no es capaz de evitar la progresión de la enfermedad, y, por tanto, no hay cura. Es por ello por lo que se necesita conocer la patogenia de la enfermedad, lo que permitirá plantear posibles mejoras en el tratamiento mejorando el pronóstico. Entre estas destaca hoy en día, para otras patologías neurodegenerativas igualmente sin cura médica, las intervenciones nutricionales o suplementos con elevadas cantidades de vitaminas concretas, dado el carácter de enorme oxidación que caracteriza a todas ellas. Concretamente, al igual que en las demás enfermedades con deterioro neuronal, la eficacia de estas nuevas vías de tratamiento dependerá de la idoneidad del antioxidante; para lo cual es fundamental profundizar en la patogénesis de la ELA.

1.2.3 Mecanismos patogénicos de la enfermedad.

Los mecanismos exactos subyacentes al declive selectivo de las neuronas motoras en la ELA no están claros ¹⁶. Una de las hipótesis que describe la muerte de las neuronas motoras incluye un cuadro de estrés oxidativo acompañado de daño mitocondrial, y daño celular mediado por inflamación en la microglía y exceso de glutamato ¹⁷, por eso, las causas patogénicas que se estudian en la actualidad para describir el desarrollo de la enfermedad de ELA son la pérdida de control oxidativo, la generación excesiva de radicales libres oxidativos, la acumulación de neurofilamentos, y la excitotoxicidad vinculada a un incremento del neurotransmisor glutamato; produciéndose la disfunción de la membrana mitocondrial que dará lugar finalmente, a una alteración en el balance energético sujeto a una menor actividad de las enzimas de la cadena de transporte de electrones mitocondrial en la médula espinal. Esto propone, unido al hecho de que no existe cura farmacológica, que la mejora de la función mitocondrial permita representar un planteamiento terapéutico para la ELA ¹⁸.

Gráfico 1. Mecanismos patogénicos de la enfermedad



Fuente: <https://es.slideshare.net/mxndelx203/enfermedades-neurodegenerativas-13230622>

El exceso de estrés oxidativo se ha visto relacionado con diversas afecciones del SNC. La toxicidad resultante de la SOD mutada ha estado implicado en la fisiopatología de la ELA familiar. También, se ha visto como en ELA existen esporádicos niveles de 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OHdG), marcador de daño oxidativo de la corteza motora de pacientes con ELA, todo ello evidencia que el estrés oxidativo puede desempeñar un papel en la patogénesis de la degeneración neuronal.

Esto puede deberse por la gran reactividad de especies reactivas de oxígeno (ROS) especialmente con lípidos, proteínas y ADN para inducir daño celular.

1.2.4 Vitamina D y sus propiedades en enfermedades neurodegenerativas.

En los últimos años se han llevado a cabo diversos estudios en relación con la vitamina D y su efecto terapéutico en enfermedades neurodegenerativas. Se puede observar un importante avance clínico puesto que actúa en la prevención del desarrollo de alteraciones neurológicas, musculares y óseas.

Estudios recientes como el de Buell y Dawson-Huges resaltan el efecto neuroprotector de la vitamina D a partir de mecanismos antioxidantes, inmunomodulación, regulación neuronal del calcio y aumento en la conducción nerviosa. También, en 2010 se publica un estudio prospectivo de nombre InCHIANTI que evalúa la asociación entre la

vitamina D y el deterioro cognitivo mediante el Mini-Mental State Examination (MMSE). Para ello, participaron 858 adultos de 65 años o más durante 8 años con un seguimiento de 3 años, mostró que niveles de 25 (OH)D menores a 25 nmol/L generan una disminución sustancial en la función cognitiva en comparación con aquellos con niveles de 25 (OH)D mayor o igual a 75 nmol/L con un riesgo relativo ajustado de 1,60 (con un intervalo de confianza del 95%, 1.19-2.00). En conclusión, los niveles bajos de vitamina D se asociaron a un deterioro cognitivo importante en la población de edad avanzada estudiada durante un período de 6 años ^{19,20}.

1.2.5 Vitamina D y ELA.

En la ELA, la identificación de proteínas anormales en fluidos biológicos como en los genes puede resultar útil para comprender la etiopatogénesis de la enfermedad y por tanto, controlar la progresión y estudiar el efecto de los fármacos ²¹.

Estudios previos han demostrado que los efectos del polimorfismo en el genotipo ALAD se asocia a una disminución de los niveles de plomo en las articulaciones. También, se comprobó que alteraciones en el receptor de la vitamina D no interfiere en los niveles de plomo. Estos hallazgos sugieren que el incremento del riesgo de ELA está relacionado con la exposición interna del plomo ²².

Asimismo, se analiza el plasma de un grupo de ELA familiar portuguesa sin mutaciones de SOD-1, lo más relevante fue la aparición de una isoforma de la proteína de unión a la vitamina D (DBP) identificada como GC2 ²¹.

En definitiva, la susceptibilidad genética conferida por los polimorfismos sugiere un factor de riesgo de padecer la enfermedad ²².

Por otra parte, la deficiencia de calcio se puede deber a muchos factores entre ellos la baja ingesta de vitamina D y entre sus consecuencias incluye el ELA debido a sus bajos niveles de calcio en el SNC ²³.

Los resultados demuestran un incremento significativo de anomalías/alteraciones de la estructura vertebral ²⁴, se concluye la importancia de la hipovitaminosis D con la hipocalcemia ²⁵, de ahí que se produzca mala absorción de calcio y elevadas

concentraciones de hormona paratiroidea en plasma, como origen de alteración de la neurona motora ²⁴ y aparición temprana de enredos neurofibrilares ²⁶.

El metabolismo del calcio aparentemente se restablece a la normalidad mediante el dihidrotaquisterol, un análogo de la vitamina D ²⁴. La suplementación sistemática con vitamina D está justificada para prevenir la osteoporosis debido al riesgo de deficiencia ²⁷.

En conclusión, la vitamina D es segura y puede retrasar la progresión de la ELA, puede promover VGEF, IGF-1 y la regeneración axonal, además puede aumentar la proteína de unión al calcio en las células de las neuronas motoras, lo que confiere una mayor resistencia al proceso de enfermedad subyacente ²⁸.

2. Objetivos.

Una vez se ha establecido el estado actual de los conocimientos relacionados con la enfermedad de ELA, profundizando en su patogenia, los objetivos que se plantean son los siguientes:

2.1 Objetivos principales

- Identificar su idoneidad como alternativa terapéutica o suplementación al uso de fármacos actuales para la enfermedad.

2.2 Objetivos secundarios

- Profundizar en la relación de los niveles de vitamina D con la etiopatogenia de la ELA.
- Analizar el impacto del déficit y la suplementación de vitamina D en la patología de la enfermedad.

3. Material y métodos.

A continuación, se describe el tipo de estudio y la metodología empleada para obtener los artículos analizados.

3.1 Tipo de estudio.

Se trata de una revisión narrativa a partir de artículos científicos recuperados de la base de datos Pubmed, analizados críticamente por medio de una revisión bibliográfica narrativa exhaustiva, en función de los objetivos planteados anteriormente.

3.2 Pregunta PICO.

En primer lugar, previo a comenzar la búsqueda, se ha formulado la pregunta de investigación, para elaborar y describir el estudio, siguiendo el formato PICO que responde los siguientes aspectos: Pacientes, Intervención, Comparación y Resultados.

La pregunta que se plantea en este trabajo es la siguiente: ¿Puede la vitamina D evitar la progresión de la ELA?

P: Seres humanos y modelo animal con la enfermedad de la ELA en cualquiera de sus estadios.

I: Se analiza la influencia de la vitamina D en la patogénesis y patología de la ELA.

C: Se comparan y analizan los diferentes resultados y conclusiones de los trabajos publicados en los últimos años, en relación con la vitamina D y la ELA.

O: Los resultados obtenidos en la revisión narrativa se han obtenido tras el análisis de los 22 artículos científicos rescatados de la base de datos Pubmed.

3.3 Criterios de inclusión/exclusión.

Los criterios utilizados son los siguientes:

- Criterios de inclusión: Artículos con impacto Journal Citation Report (JCR) seleccionados de la base de datos Pubmed, y publicados en los últimos 10 años.

- Criterios de exclusión: Artículos de revisión, artículos en in vitro, o que no respondan directamente a los objetivos planteados.

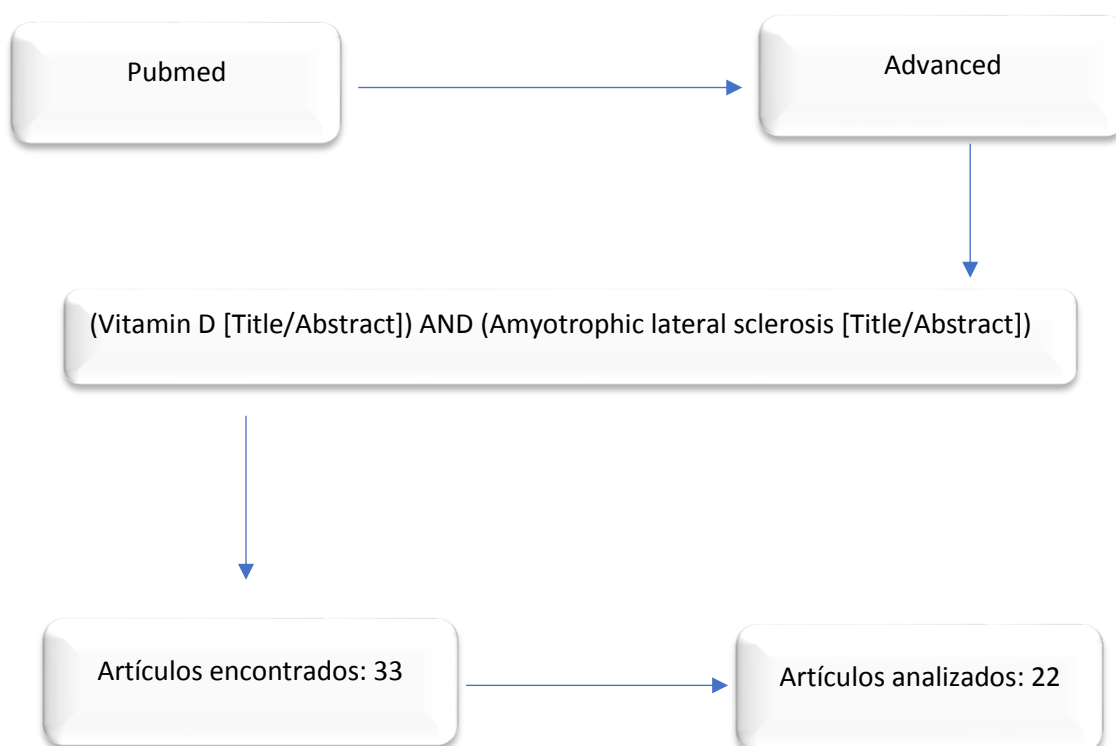
3.4 Fuentes bibliográficas

Las fuentes bibliográficas empleadas para el marco teórico fueron obtenidas mediante el motor de búsqueda Google y la base de datos PubMed, empleando las palabras clave: vitamina D y esclerosis lateral amiotrófica, tanto en castellano como en inglés, y seleccionando 6 artículos (Palma AS et al., 2008; Piquet MA, 2006; Kamel F et al., 2003; Fujita T, 1985; Yanagihara R et al., 1984; Mallette LE et al., 1977).

3.5 Estrategias de búsqueda.

Para realizar este estudio se lleva a cabo una revisión narrativa de datos bibliográficos publicados en los últimos 10 años (desde 2011 hasta la actualidad), a través de la plataforma Pubmed. La búsqueda ha sido realizada principalmente en inglés, ya que es la lengua vehicular en el campo médico, también se incluye el castellano. Las estrategias utilizadas para esta búsqueda han sido las indicadas en la figura 1, donde se indica las estrategias empleadas (palabra clave, campo de búsqueda y operador boleano), artículos encontrados y artículos seleccionados por ser los que respondían directamente a los objetivos planteados.

Figura 1: Diagrama de flujos de la estrategia de búsqueda empleada



Además de los 20, se añaden 2 artículos (siendo finalmente 22 los estudios empleados en el apartado Resultados /discusión), que a pesar de que se encuentran fuera del intervalo analizado, son necesarios para la comprensión de determinados aspectos relacionados con el análisis llevado a cabo en el siguiente apartado.

4. Resultados/discusión

En este apartado, se analizan los artículos seleccionados basados en un análisis crítico, agrupándolos en dos bloques que responden en orden cronológico a los objetivos propuestos para un mejor seguimiento de los mismos.

Los pacientes con ELA presentan niveles bajos de vitamina D, probablemente debido a diferentes factores como: la edad, la presencia de enfermedades crónicas, la inactividad física, la reducción al sol y la desnutrición ²⁹. Asimismo, los resultados demuestran la importancia de la hipovitaminosis D y el hiperparatiroidismo en el desarrollo de osteopenia en pacientes con ELA, en el año **1997, Sato et al** evalúan la densidad ósea y los índices bioquímicos séricos del metabolismo óseo en 11 pacientes con ELA. La mayoría de los pacientes presentan niveles insuficientes de 25-hidroxivitamina D, altos niveles de hormona paratiroidea y calcio ionizado, además de una ingesta de vitamina D por debajo de la recomendada y un estado de privación de luz solar. Como consecuencia, se obtuvieron puntuaciones negativas en la densidad ósea metacarpiana y el índice metacarpiano del segundo hueso metacarpiano ³⁰.

4.1 Relación de los niveles de vitamina D con la etiopatogenia de la ELA.

La degeneración neuronal se ha visto relacionada con un cuadro de estrés oxidativo, **Bonnefont-Rousselot D et al.**, en el año **2000** llevan a cabo un estudio con el objetivo de obtener una evaluación de estrés oxidativo en la sangre en una población de 167 pacientes con ELA, tratados o no con riluzol en comparación con 62 sujetos sanos. Se determino niveles elevados de TBARS (Sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico) en plasma, lo que sugiere un aumento en la producción de radicales libres. Los pacientes tratados o no con riluzol no mostró ninguna modificación de la concentración plasmática de TBARS, a diferencia, se observa una ligera disminución de la actividad de SOD eritrocítica en pacientes tratados, lo que propone la actividad de riluzol en la producción de radicales libres oxigenados ³¹.

Las enfermedades neurodegenerativas se asocian con la acumulación de proteínas o péptidos modificados, incluyendo la SOD-1 mal plegada en la esclerosis lateral amiotrófica. Por tanto, la eliminación de SOD-1 por el sistema inmune innato puede ser importante para controlar o prevenir la aparición de la enfermedad. **Cashman JR et al.**, en el año **2012** llevaron a cabo un estudio basado en un sistema in vitro que utilizaba monocitos humanos de pacientes y líneas celulares monocíticas (es decir, U-937, THP-1) para evaluar el efecto curcuminoide de la estimulación de células inmunes innatas de pacientes con ELA. Las curcuminas restauran la fagocitosis de A β mediante células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de pacientes con AD y el aclaramiento de A β con la regulación positiva de genes clave como MGAT3, el receptor de vitamina D y los receptores tipo Toll (TLR). Ciertas curcuminas inhiben los procesos inflamatorios de PBMC de pacientes con ELA. Se observó, que bisdemethoxycurcumin y ciertos análogos potenciaban la expresión de los genes MGAT3, VDR y TLR de 3 a 300 veces en las células U-937 ³². Esto nos da la pista de la involucración de la vitamina D, a través de sus receptores específicos a nivel central, del desarrollo de la enfermedad de ELA, mediada por elevación del nivel inflamatorio.

En este sentido, a nivel inflamatorio, **Balden R et al.**, en el año **2012** indican que la VDD (deficiencia de vitamina D) exacerba la severidad del accidente cerebrovascular, que involucra tanto una desregulación de la respuesta inflamatoria como la supresión de neuroprotectores como IGF. También, otra posibilidad intrigante es que la VDD en combinación con la expresión reducida de IGF-I puede alterar la proporción de cohortes de células T citotóxicas a citoprotectores y, por tanto, aumentar el daño tisular ³³.

DeLuca GC et al., en el año **2013** destacan la evidencia del papel de la vitamina D en la proliferación, diferenciación, neurotrofismo, neuroprotección, neurotransmisión y neuroplasticidad, y por lo que, candidata para influir en la susceptibilidad de una serie de enfermedades psiquiátricas y neurológicas. Especialmente como elemento fundamental de neuroprotección mitocondrial ³⁴.

También, **Gianforcaro et al.**, en el año **2014** demuestran que la vitamina D, a diferencia del agente antilutamatérgico riluzol, afecta a múltiples aspectos de la fisiopatología

del ELA. La investigación clínica sugiere que el tratamiento con vitamina D puede mejorar la capacidad muscular humana comprometida y aumentar el tamaño muscular, así como el aumento de la síntesis de proteínas musculares y la producción de ATP. También, se ha demostrado que la vitamina D reduce la expresión de biomarcadores asociados con el estrés oxidativo y la inflamación en pacientes con enfermedades que comparten fisiopatologías comunes con el ELA ³⁵. Por tanto, esto sugiere que la vitamina D representa un papel significativo como terapia de mejora en la evolución del ELA.

Moling O et al., en el año **2014** plantean la hipótesis de que factores como la deficiencia de vitamina D son capaces de inducir una polarización de respuesta inmune proinflamatoria y, por tanto, podrían favorecer el desarrollo de ELA en individuos predispuestos ³⁶. Posteriormente, **Burton and Costello**, en el año **2015** concluyen que la vitamina D es un contribuyente importante y un factor de riesgo modificable en la enfermedad desmielinizante del SNC, además de modificar los elementos inflamatorios y neurodegenerativos de enfermedades neurológicas ³⁷. Por lo que, una adecuada suplementación de vitamina podría retrasar la enfermedad.

No obstante, en otros estudios como el de **Mpandzou G et al.**, en el año **2016** destacan el impacto de la deficiencia de vitamina D como factor favorecedor en enfermedades neurológicas como neurodegenerativas. La vitamina D tiene un papel inmunomodulador a través de sus acciones antiinflamatoria y autoinmunes en el SNC. También, participa en la regulación de la excitotoxicidad neuronal mediada por calcio, en la reducción del estrés oxidativa y en la inducción de proteínas estructurales sinápticas. Recientemente, varios ensayos clínicos sobre la suplementación con vitamina D destacaron el papel como factor protector y/o pronóstico en la aparición y el progreso de tales afecciones neurológicas ³⁸.

Por otra parte, en relación con la influencia que ejerce los polimorfismos sobre el ELA, en el año 2016, **Török N et al** investigan el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) del gen del receptor de vitamina D en un total de 75 pacientes consecutivos con ELA esporádica y 97 controles sanos que se inscribieron para investigar los posibles efectos de los diferentes alelos VDR. El alelo Apal A fue más frecuente en el grupo de ELA que

en el grupo de control y se concluye como la primera verificación del vínculo genético entre ELA y VDR ³⁹.

4.2 Impacto del déficit y la suplementación de la vitamina D en la patología de la enfermedad.

Artículos recientes han planteado la suplementación con vitamina D como una alternativa de tratamiento para retrasar la progresión de la ELA. **Solomon JA et al.**, en el año **2011** demuestran que la suplementación con vitamina D a 10 por una ingesta adecuada mejora los resultados funcionales en un modelo de ratón transgénico G93A con ELA ⁴⁰. Dos años más tarde, en el **2013**, plantean la hipótesis de que dosis más altas de vitamina D producirían cambios más sólidos en los resultados funcionales y de la enfermedad. La suplementación con vitamina D en la dieta a 50 veces la ingesta adecuada atenuó la disminución de la resistencia de agarre de la pata, pero no influyó en la edad de inicio de la enfermedad, la parálisis de las extremidades posteriores o el punto final en el modelo de ratón transgénico ⁴¹.

Karam C et al., en el año **2013** verificaron que la suplementación con 2000 ui de vitamina D diarios mejora la puntuación ALSFRS-R, además de aumentar el nivel medio de vitamina D de 18,5 a 31,0 ng/ml (rango normal, 30-80 ng/ml), sin efectos secundarios observados, durante un periodo de seguimiento de 9 meses en los que participaron veinte pacientes de un total de treinta y siete pacientes con ELA ⁴².

También, se ha publicado otros datos que relacionan niveles bajos de vitamina D y una supervivencia más limitada. **Camu W et al.**, en el año **2014** informan que una deficiencia grave de vitamina D se asocia con una esperanza de vida más corta. Es más, encuentran que la forma biológicamente activa de la vitamina D potencia significativamente el efecto de los factores neurotróficos y evita las motoneuronas de una muerte inducida por Fas, manteniendo sus propiedades electrofisiológicas intactas. Proponen la vitamina D como un factor pronóstico confiable de la ELA ⁴³.

No obstante, otros estudios plantean resultados contradictorios y asocian los niveles de vitamina D con un peor pronóstico. **Blasco H et al.**, en el año **2015** analizaron los niveles de vitamina D durante el curso de la ELA y la relación con los parámetros clínicos en el momento del diagnóstico y la progresión de la enfermedad. Las variables

ALSFRS-R y el IMC mostraron que niveles más altos de vitamina D predecían un pronóstico peor. Se necesita una justificación más detallada para determinar si la manipulación de la vitamina D podría ser beneficiosa para los pacientes ⁴⁴.

Yang J et al., en el año **2016** realizaron un estudio retrospectivo que tuvo como objetivo medir las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D [25 (OH)], la densidad mineral ósea (DMO) y los parámetros del metabolismo óseo en pacientes con ELA y su correlación con la supervivencia. Se concluyó que los niveles de vitamina D no se correlacionaron con otros marcadores óseos y la supervivencia en una población con pacientes con ELA ⁴⁵.

Posteriormente, proponen la hipótesis de una consecuencia negativa respecto al déficit de vitamina D en la estructura y función de la unión neuromuscular. **Gifondorwa DJ et al.**, en el año **2016** sugieren que la dieta deficiente de vitamina D y Ca^{2+} puede ser el resultado de alteraciones diferenciales en la estructura y función de la NMJ y la falta de respuesta al estrés sostenida en los músculos ⁴⁶. Es más, en relación con la función muscular se ha identificado el gen receptor de la vitamina D como posible precursor directo del músculo esquelético humano, **Olsson K et al.**, en el año **2016** demuestran que los componentes del sistema endocrino de la vitamina D se detectan fácilmente en las células precursoras del músculo humano, pero son bajos o no detectables en el músculo esquelético adulto y que las células musculares humanas carecen de la capacidad de convertir la vitamina D-metabolito inactiva 25-hidroxivitamina D3 al activo $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$. Además, muestran que $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ inhibe la proliferación y diferenciación de los mioblastos al alterar la expresión de los reguladores del ciclo celular y los factores reguladores miogénicos, con cambios asociados en las vías de señalización O3 y Notch ⁴⁷. También, **Bozsodi A et al.**, en el año **2016** demostraron que el promotor SNP (A10112G) y el haplotipo 3'UTR estaban asociados con la expresión y la estabilidad del ARNm de VDR, se puede suponer que las variantes de VDR tienen un efecto directo sobre la fuerza muscular ⁴⁸.

Libonati L et al., en el año **2017** compararon los niveles en sangre de vitamina D en pacientes con ELA con sujetos sanos, correlacionaron los niveles sanguíneos de

vitamina D con las funciones clínicas y evaluaron si la administración de vitamina D podría modificar la progresión clínica de la enfermedad. Las variables clínicas para evaluar fueron la puntuación de la escala del Consejo de Investigación Médica (MRC), la ALSFRS-R y la capacidad vital forzada (FVC). Se observó, que al igual que en otras enfermedades neurodegenerativas, en la ELA, los niveles de vitamina D se encuentran reducidos, no obstante, no hay diferencias significativas en comparación con pacientes con ELA no tratados y sujetos sanos. Se necesitan más estudios prospectivos controlados para aclarar el efecto de la vitamina D en la progresión de la enfermedad de ELA ⁴⁹.

Con relación a lo anterior, **Paganoni S et al.**, en el año **2017** determinaron que niveles séricos de vitamina D [25 (OH)] mejoran las puntuaciones motoras de ALSFRS-R, sin embargo, no fueron predictivos de la tasa de progresión de la enfermedad ⁵⁰.

Wang MD et al., en el año **2017** mediante la revisión sistemática y el metanálisis de los estudios observacionales incluyen la deficiencia de vitamina D como factor de riesgo asociado a la progresión de la ELA ⁵¹.

Tabla 1. Resumen de las aportaciones de los artículos seleccionados

Autor, año	Artículo	Resultados
<i>Vitamina D y etiopatogenia del ELA</i>		
Bonnefont-Rousselot et al, 2000 ³¹	Blood oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis.	Niveles elevados de TBARS en plasma aumentan la producción de radicales libres.
Cashman JR et al, 2012 ³²	Curcumins promote monocytic gene expression related to β -amyloid and superoxide dismutase clearance.	Ciertas curcuminas inhiben los procesos inflamatorios de PBMC de pacientes con ELA.
Balden R et al, 2012 ³³	Vitamin D deficiency exacerbates experimental stroke injury and dysregulates ischemia-induced inflammation in adult rats.	La VDD involucra tanto una desregulación de la respuesta inflamatoria como la supresión de neuroprotectores como IGF.
Moling O et al, 2014 ³⁶	Increased IL-17, a Pathogenic Link between Hepatosplenic Schistosomiasis and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Hypothesis.	La VDD induce una polarización de respuesta inmune proinflamatoria.
DeLuca GC et al, 2013 ³⁴	Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease.	Destacan la vitamina D como elemento fundamental de neuroprotección mitocondrial.
Gianforcaro A et al, 2014 ³⁵	Vitamin D as a potential therapy in amyotrophic lateral sclerosis.	El tratamiento con vitamina D puede mejorar la capacidad y el tamaño muscular. La vitamina D reduce la expresión de biomarcadores asociados al estrés oxidativo y la inflamación.

Burton and Costello, 2015 ³⁷	Vitamin D in multiple sclerosis and central nervous system demyelinating disease--a review.	La vitamina D es un factor modificable en la enfermedad desmielinizante del SNC y procesos inflamatorios y neurodegenerativos.
Mpandzou G et al, 2016 ³⁸	Vitamin D deficiency and its role in neurological conditions: A review.	La deficiencia de vitamina D como factor favorecedor en enfermedades neurológicas como neurodegenerativas. Destacan la suplementación de vitamina D como factor protector y/o pronóstico en la aparición y el progreso de enfermedades como el ELA.
Török N et al, 2016 ³⁹	Investigation of vitamin D receptor polymorphisms in amyotrophic lateral sclerosis.	El alelo Apal A se identifica como la primera verificación del vínculo genético entre ELA y VDR.
<i>Impacto de la vitamina D sobre la patología del ELA</i>		
Solomon JA et al, 2011 ⁴⁰	Vitamin D3 deficiency differentially affects functional and disease outcomes in the G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis.	La suplementación con vitamina D a 10 por una ingesta adecuada mejora los resultados funcionales.
Solomon JA et al, 2013 ⁴¹	Vitamin D (3) at 50x AI attenuates the decline in paw grip endurance, but not disease outcomes, in the G93A mouse model of ALS, and is toxic in females.	La suplementación con vitamina D en la dieta a 50 veces la ingesta produce cambios más sólidos a nivel funcional, pero no influye en la edad de inicio.
Karam C et al, 2013 ⁴²	Vitamin D deficiency and its supplementation in patients with amyotrophic lateral sclerosis.	La suplementación con 2000 ui de vitamina D diarios mejora la puntuación ALSFRS-R.

Pagoni S et al, 2017 ⁵⁰	Vitamin D levels are associated with gross motor function in amyotrophic lateral sclerosis	Niveles séricos de vitamina D mejoran las puntuaciones motoras de ALSFRS-R.
Camu W et al, 2014 ⁴³	Vitamin D confers protection to motoneurons and is a prognostic factor of amyotrophic lateral sclerosis.	El déficit de vitamina D grave se asocia con una esperanza de vida más corta. La vitamina D potencia el efecto neuroprotector y, por tanto, se considera factor pronóstico confiable del ELA.
Gifondorwa DJ et al, 2016 ⁴⁶	Vitamin D and/or calcium deficient diets may differentially affect muscle fiber neuromuscular junction innervation.	Déficit de vitamina D como precursor de alteraciones en la estructura y función muscular.
Wang MD et al, 2017 ⁵¹	Identification of risk factors associated with onset and progression of amyotrophic lateral sclerosis using systematic review and meta-analysis.	La deficiencia de vitamina D como factor de riesgo asociado a la progresión del ELA.
Blasco H et al, 2015 ⁴⁴	Vitamin D is Not a Protective Factor in ALS.	Las variables ALSFRS-R y el IMC mostraron que niveles más altos de vitamina D predicen peor pronóstico.
Yang J et al, 2016 ⁴⁵	Vitamin D levels are not predictors of survival in a clinic population of patients with ALS.	La vitamina D no se correlaciona con parámetros del metabolismo óseo ni con la supervivencia de pacientes con ELA.

Olsson K et al, 2016 ⁴⁷	Evidence for Vitamin D Receptor Expression and Direct Effects of 1 α ,25(OH)2D3 in Human Skeletal Muscle Precursor Cells.	Las células musculares humanas carecen de la capacidad de convertir la vitamina D inactiva a activa. La vitamina D activa inhibe la proliferación y diferenciación de los mioblastos.
Bozsodi A et al, 2016 ⁴⁸	Muscle strength is associated with vitamin D receptor gene variants.	Las variantes de VDR tienen un efecto directo sobre la fuerza muscular.
Libonati L et al, 2017 ⁴⁹	Vitamin D in amyotrophic lateral sclerosis.	No hay diferencias significativas entre los niveles de vitamina D de pacientes con ELA y sujetos sanos.

Fuente: Elaboración propia.

5. Conclusiones

Las conclusiones que se obtienen de este estudio, respondiendo a los objetivos planteados son con relación al objetivo principal:

- La vitamina D parece mostrarse eficaz para complementar el tratamiento farmacológico de la ELA.

Y en relación con los objetivos secundarios:

- La vitamina D muestra propiedades beneficiosas en relación con la etiopatogenia de la enfermedad como son fundamentalmente su actividad autoinmune, antiinflamatoria, neuroprotectora de la actividad mitocondrial y antioxidante.
- En cuanto a la patología de la enfermedad de ELA, la suplementación con Vitamina D parece mejorar la capacidad funcional de los pacientes, su supervivencia y la actividad neuromuscular, aunque se necesitan más estudios para verificar esta actividad.

6. Bibliografía

1. Genetic Home Reference. Genetics Home Reference amyotrophic lateral sclerosis. 2018; Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/amyotrophic-lateral-sclerosis>
2. Mora Pardina J. Esclerosis Lateral Amiotrófica. Una enfermedad tratable. Prous Science. 1999. p. 159–81.
3. Orient-López F, Terré-Boliart R, Guevara-Espinosa D, Bernabeu-Guitart M. Tratamiento neurorrehabilitador de la esclerosis lateral amiotrófica. Rev Neurol. 2006;43(9):549–55.
4. Arpa J, Enseñat A, García A, Gastón I. Guía para la Atención de la Esclerosis Lateral Amiotrófica en España. Minist Sanid y Consum. 2008;31.
5. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, Hardiman O, Kollewe K, Leigh PN, et al. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. Eur J Neurol [Internet]. 2005;12(12):921–38.
6. Schultz J. Disease-modifying treatment of amyotrophic lateral sclerosis. Am J Manag Care. 2018 Aug;24(15 Suppl):S327-S335.
7. Mehta P, Kaye W, Bryan L, Larson T, Copeland, T, Wu J, et al. Prevalence of Amyotrophic Lateral Sclerosis — United States, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018 Nov 23;67(46):1285-1289
8. Amyotrophic Lateral Sclerosis Fact Sheet: How is ALS treated?. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*. September 8, 2018; <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Amyotrophic-Lateral-Sclerosis-ALS-Fact-Sheet>.
9. Bhandari R, Kuhad A. Edaravone: a new hope for deadly amyotrophic lateral sclerosis. Drugs Today (Barc). 2018 Jun;54(6):349-360.
10. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. N Engl J Med. 1994 Mar 3;330(9):585-91.
11. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet. 1996 May 25;347(9013):1425-31.
12. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD001447.
13. Yoshino H. Edaravone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. Expert Rev Neurother. 2019 Mar;19(3):185-193.

14. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Edaravone, CID=4021. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Edaravone>
15. De la Rubia JE, Drehmer E, Platero JL, Benlloch M, Caplliure-Llopis J, Villaron-Casales C, et al. Efficacy and tolerability of EH301 for amyotrophic lateral sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled human pilot study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2019 Feb;20(1-2):115-122.
16. Tefera, T. W., Wong, Y., Barkl-Luke, M. E., Ngo, S. T., Thomas, N. K., McDonald, T. S., & Borges, K. (2016). Triheptanoin protects motor neurons and delays the onset of motor symptoms in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *PloSone*, 11(8), e0161816.
17. Dhib-Jalbut, S., Arnold, D. L., Cleveland, D. W., Fisher, M., Friedlander, R. M., Mouradian, M. M., ... & Yong, V. W. (2006). Neurodegeneration and neuroprotection in multiple sclerosis and other neurodegenerative diseases. *Journal of neuroimmunology*, 176(1), 198-215.
18. Ari, C., Poff, A. M., Held, H. E., Landon, C. S., Goldhagen, C. R., Mavromates, N., & D'Agostino, D. P. (2014). Metabolic therapy with Deanna Protocol supplementation delays disease progression and extends survival in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) mouse model. *PloSone*, 9(7), e103526.
19. Guzmán C, González F, Águila C. Vitamina D y Enfermedades Neurodegenerativas. *Arch Salud Sin*. 2010; 4(3): 102. Available from: http://www.imbiomed.com/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=66244&id_seccion=3002&id_ejemplar=6644&id_revista=178
20. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Muniz-Terrera G, Phillips CL, Cherubini A, et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2010 Jul 12;170(13):1135-41.
21. Palma AS, De Carvalho M, Grammel N, Pinto S, Barata N, Conradt HS, et al. Proteomic analysis of plasma from Portuguese patients with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2008 Dec;9(6):339-49.
22. Kamel F, Umbach DM, Lehman TA, Park LP, Munsat TL, Shefner JM, et al. Amyotrophic lateral sclerosis, lead, and genetic susceptibility: polymorphisms in

- the delta-aminolevulinic acid dehydratase and vitamin D receptor genes. *Environ Health Perspect.* 2003 Aug;111(10):1335-9.
23. Fujita T. Aging and calcium as an environmental factor. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1985 Dec;31 Suppl:S15-9.
 24. Mallette LE, Patten B, Cook JD, Engel WK. Calcium metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Dis Nerv Syst.* 1977 Jun;38(6):457-61.
 25. Sato Y, Honda Y, Asoh T, Kikuyama M, Oizumi K. Hypovitaminosis D and decreased bone mineral density in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Neurol.* 1997;37(4):225-9.
 26. Yanagihara R, Garruto RM, Gajdusek DC, Tomita A, Uchikawa T, Konagaya Y, et al. Calcium and vitamin D metabolism in Guamanian Chamorros with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia. *Ann Neurol.* 1984 Jan;15(1):42-8.
 27. Piquet MA. [Nutritional approach for patients with amyotrophic lateral sclerosis]. *Rev Neurol (Paris).* 2006 Jun;162 Spec No 2:4S177-4S187.
 28. Karam C, Scelsa SN. Can vitamin D delay the progression of ALS?. *Med Hypotheses.* 2011 May;76(5):643-5
 29. Libonati L, Onesti E, Gori MC, Ceccanti M, Cambieri C, Fabbri A et al. Vitamin D in amyotrophic lateral sclerosis. *Funct Neurol.* 2017 Jan-Mar; 32(1): 35–40.
 30. Sato Y, Honda Y, Asoh T, Kikuyama M, Oizumi K. Hypovitaminosis D and decreased bone mineral density in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Neurol.* 1997;37(4):225-9.
 31. Bonnefont-Rousselot D, Lacomblez L, Jaudon M, Lepage S, Salachas F, Bensimon G, et al. Blood oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2000 Sep 1;178(1):57-62.
 32. Cashman JR, Gagliardi S, Lanier M, Ghirmai S, Abel KJ, Fiala M. Curcumins promote monocytic gene expression related to β -amyloid and superoxide dismutase clearance. *Neurodegener Dis.* 2012;10(1-4):274-6.
 33. Balden R, Selvamani A, Sohrabji F. Vitamin D deficiency exacerbates experimental stroke injury and dysregulates ischemia-induced inflammation in adult rats. *Endocrinology.* 2012 May;153(5):2420-35.
 34. DeLuca GC, Kimball SM, Kolasinski J, Ramagopalan SV, Ebers GC. Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013 Aug;39(5):458-84.

35. Gianforcaro A, Hamadeh MJ. Vitamin D as a potential therapy in amyotrophic lateral sclerosis. *CNS Neurosci Ther.* 2014 Feb;20(2):101-11.
36. Moling O, Di Summa A, Capone L, Stuefer J, Piccin A, Porzia A, et al. Increased IL-17, a Pathogenic Link between Hepatosplenic Schistosomiasis and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Hypothesis. *Case Reports Immunol.* 2014;2014:804761.
37. Burton JM, Costello FE. Vitamin D in multiple sclerosis and central nervous system demyelinating disease--a review. *J Neuroophthalmol.* 2015 Jun;35(2):194-200.
38. Mpandzou G, Aït Ben Haddou E, Regragui W, Benomar A, Yahyaoui M. Vitamin D deficiency and its role in neurological conditions: A review. *Rev Neurol (Paris).* 2016 Feb;172(2):109-22.
39. Török N, Török R, Klivényi P, Engelhardt J, Vécsei L. Investigation of vitamin D receptor polymorphisms in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2016 Apr;133(4):302-8.
40. Solomon JA, Gianforcaro A, Hamadeh MJ. Vitamin D3 deficiency differentially affects functional and disease outcomes in the G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One.* 2011;6(12):e29354.
41. Gianforcaro A1, Solomon JA, Hamadeh MJ. Vitamin D(3) at 50x AI attenuates the decline in paw grip endurance, but not disease outcomes, in the G93A mouse model of ALS, and is toxic in females. *PLoS One.* 2013;8(2):e30243.
42. Karam C, Barrett MJ, Imperato T, MacGowan DJ, Scelsa S. Vitamin D deficiency and its supplementation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Neurosci.* 2013 Nov;20(11):1550-3.
43. Camu W, Tremblier B, Plassot C, Alphandery S, Salsac C, Pageot N, et al. Vitamin D confers protection to motoneurons and is a prognostic factor of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging.* 2014 May;35(5):1198-205.
44. Blasco H, Madji Hounoum B, Dufour-Rainfray D, Patin F, Maillot F, Beltran S, et al. Vitamin D is Not a Protective Factor in ALS. *CNS Neurosci Ther.* 2015 Aug;21(8):651-6.
45. Yang J, Park JS, Oh KW, Oh SI, Park HM, Kim SH. Vitamin D levels are not predictors of survival in a clinic population of patients with ALS. *J Neurol Sci.* 2016 Aug 15;367:83-8.
46. Gifondorwa DJ, Thompson TD, Wiley J, Culver AE, Shetler PK, Rocha GV, et al. Vitamin D and/or calcium deficient diets may differentially affect muscle fiber neuromuscular junction innervation. *Muscle Nerve.* 2016 Dec;54(6):1120-1132.

47. Olsson K, Saini A, Strömberg A, Alam S, Lilja M, Rullman E, et al. Evidence for Vitamin D Receptor Expression and Direct Effects of $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in Human Skeletal Muscle Precursor Cells. *Endocrinology*. 2016 Jan;157(1):98-111.
48. Bozsodi A, Boja S, Szilagyi A, Somhegyi A, Varga PP, Lazary A. Muscle strength is associated with vitamin D receptor gene variants. *J Orthop Res*. 2016 Nov;34(11):2031-2037.
49. Libonati L, Onesti E, Gori MC, Ceccanti M, Cambieri C, Fabbri A, et al. Vitamin D in amyotrophic lateral sclerosis. *Funct Neurol*. 2017 Jan/Mar;32(1):35-40.
50. Paganoni S, Macklin EA, Karam C, Yu H, Gonterman F, Fetterman KA, et al. Vitamin D levels are associated with gross motor function in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2017 Oct;56(4):726-731.
51. Wang MD, Little J, Gomes J, Cashman NR, Krewski D. Identification of risk factors associated with onset and progression of amyotrophic lateral sclerosis using systematic review and meta-analysis. *Neurotoxicology*. 2017 Jul;61:101-130.

